

29号(通巻2113号) 1996年 8月31日発行(毎週土曜日発行) 昭和21年 7月27日第3種郵便物認可 (ISSN 0039-2359 CODEN :IGAYAY)

週刊

医学のあゆみ

'96/
8/31

VOL.178 NO.9

Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI)

第5土曜特集

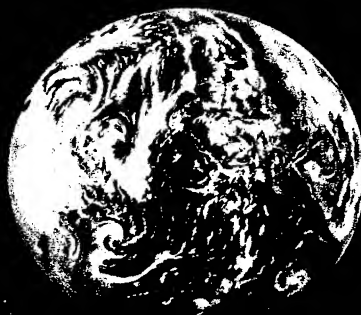
禁帯出

エーザイ(株)筑波研究所

> 96. 8. 30

図書館

炎症性腸疾患の最新動向



医歯薬出版株式会社

特発性炎症性腸疾患に対する免疫学的治療法の現状

朝倉 均

●潰瘍性大腸炎と Crohn 病の免疫学的治療を 5-ASA, ステロイドホルモン, 免疫抑制薬, 免疫グロブリン大量静注療法, リンパ球・顆粒球除去療法, サイトカイン療法から解説した。

*

キーワード: 潰瘍性大腸炎, Crohn 病, 白血球除去療法, 免疫抑制薬, サイトカイン療法

特発性炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎と Crohn 病の病態が分子生物学手法を用いて次第に明らかにされてきている。ある疾患では炎症が一過性に終わり、ある疾患では炎症が持続化するかの研究は古くから行われてきたが、その差の基本はその炎症にリンパ球がどの程度に関与しているかが重要であることがわかってきた。動物実験的にはカラジナンや硫酸デキストランをラットやマウスに投与すると潰瘍性大腸炎様の病変が大腸の遠位側にできるが、短期的にみるとその炎症にはマクロファージや好中球が関与し、TNF- α などの炎症性サイトカインが関与するが¹⁾、長期に硫酸デキストランを投与するとリンパ球系の関与もみられてくる。しかし、硫酸デキストランの投与を中止すると炎症は持続化しないので、リンパ球系の関与は少ない。

最近の遺伝子工学の発達はめざましく、ある遺伝子の発現を増強されたトランスジェニックマウスが、またある遺伝子の発現をなくしたノックアウトマウスが作製され、たとえば IL-2 や IL-10 のノックアウトマウスでは潰瘍性大腸炎様の病変、小腸大腸炎や Crohn 病様の病変がつくられて

いるが、腸内を無菌にするとこれらの腸炎は発症してこないのである。これは、潰瘍性大腸炎や Crohn 病患者に中心静脈栄養や抗菌薬メトロニダゾールを投与するとある程度は軽快することより、消化管内から消化管はたえず種々の抗原に刺激を受けているためと思われる。したがって、このような環境下でいかに消化管粘膜の炎症反応を抑えていくかが大事である。

■ 5-ASA とサラゾピリン

5-aminosalicylic acid (5-ASA) は抗炎症作用と抗菌薬作用を目的として開発されたサラゾピリンの一成分であるが、これ自体を服用すると上部小腸で吸収されてしまうので、アゾ結合の難溶性薬剤や腸溶剤として開発された。これらの薬剤の作用機序はロイコトリエンとプロスタグランディンの産生を抑制するとともに、free radical のスカベンジャーとしての働きもある。5-ASA はサラゾピリンと同等の有用性が潰瘍性大腸炎や Crohn 病で証明されており、サラゾピリンより副作用が少ないという利点がある。また、proctitis や proctosigmoiditis に対して 5-ASA と be-

サイドメモ

抗 TNF- α 抗体

抗 TNF- α 抗体には抗 TNF キメラ型モノクローナル抗体と IgG 4 型抗 TNF- α 抗体 (CDP 571) が開発されて、欧米で現在治験中である。抗 TNF キメラ型モノクローナル抗体は IgG 1 型で、ヒト TNF- α をマウスに免疫して抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを製作し、抗体遺伝子を分離してマウス抗ヒト TNF- α 抗体可変領域遺伝子にヒト IgG 1 定常領域遺伝子を連結してマウスミエローマ細胞へ遺伝子導入し、培養細胞に抗ヒト TNF- α キメラ抗体を産生させたものである。

Immunological treatment for nonspecific inflammatory bowel disease
Hitoshi ASAKURA: 新潟大学医学部第三内科学教室

clomethasone の注腸療法を比較した成績ではほぼ同様の成績であり、また、両者を併用すると非常によい成績が得られている。本剤は、重症を除く潰瘍性大腸炎や Crohn 病に対して前者では 1 日 1,500 mg、後者では 1 日 1,500~3,000 mg が用いられる。

■ステロイドホルモン

中等症から重症の潰瘍性大腸炎や Crohn 病で成分栄養で改善しない症例に用いられる。ステロイドホルモンは細胞内にあるレセプターに結合し、作用を発揮する。lipocortin を刺激してホスホリパーゼ活性を抑制し、アラキドン酸代謝物のプロスタグランジンやロイコトリエンの産生を抑える抗炎症作用のほか、suppressor cell 機能、細胞障害機序、免疫グロブリン産生、IL-1、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- α などのサイトカイン産生、inducible NO synthase, plasminogen activator などのプロテアーゼなどの働きを抑制し、免疫抑制的作用を合わせもつ強力な治療薬である。ステロイドホルモンとして、わが国では prednisolone と betamethasone がおもに用いられているが、欧米では beclomethasone や budesonide のような難吸収性薬剤の注腸が行われ、副作用の軽減化がはかられている。

ステロイドホルモンの一番の難点は多岐にわたる副作用の出現である。多くの IBD 症例はステロイドホルモンの投与で症状や病態は軽快していくが 10 数%の潰瘍性大腸炎ではステロイド抵抗性かステロイドを減量すると悪化するステロイド依存性を呈する。したがって、このような症例をいかに予測するかが重要となってくる。小林ら²⁾は全国症例の解析により、手術に至る確率は、

- ① 罹患範囲の進展のあるもの
 - ② 罹患範囲が全大腸炎型のもの
 - ③ 発症年齢が 29 歳以下のもの
 - ④ 初回発作から再燃までの期間が 1 年 6 カ月以内のもの
 - ⑤ 合併症のあるもの
- に高い。一方、潰瘍性大腸炎の再燃緩解型や慢性持続型の患者リンパ球の HLA を調べると HLA-DR 2 を保有しているものが 80% 近くあり³⁾、またステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎や外科手術に至

る本症の多くが HLA-DR 2 の亜型である DRB 1*1502 を保有していることが明らかにされ⁴⁾、DR-2 が日本人のみならず、フランス人やユダヤ人の潰瘍性大腸炎のステロイド抵抗性のひとつの指標になりつつある。

■免疫抑制薬

ステロイド抵抗性あるいはステロイド離脱困難例には、免疫抑制薬が古くから用いられていた。免疫抑制薬の適応は、Korelitz によれば⁵⁾、

- ① 長期間、潰瘍性大腸炎に罹患しているもの
 - ② 増悪が 1 回以上あり、ステロイド薬に対して完全に反応しないもの
 - ③ ステロイドの維持療法によってはじめて症状が消失するが、それによって副作用の出現したもの
 - ④ サラゾピリンが無効でステロイド薬の使用が禁忌の場合
- の条件をあげている。しかし、潰瘍性大腸炎や Crohn 病は免疫異常を背景とした疾患であることが明らかにされ、また過去の免疫抑制薬の効果判定が短期間投与の成績が多く、長期に免疫抑制薬を投与することによってよい成績が得られるようになり、見直されてきている。

azathioprine はプロドラッグで代謝されて 6 MP になって作用する。これらの薬剤の常用量としては 6 MP では 1.0~1.5 mg/kg/day、azathioprine では 1.0~3.0 mg/kg/day が用いられているが⁶⁾、最近では 6 MP 30~50 mg/day、azathioprine 50~75 mg/day を用いてよい成績を収めている報告もある。これらの薬剤効果の発現は少なくとも 17 週以上投与して、はじめて効果がでくる。適応としては、活動性 Crohn 病、瘻孔を有する Crohn 病、ステロイド依存性 Crohn 病、Crohn 病維持療法、ステロイド依存性潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎維持療法、慢性持続型潰瘍性大腸炎が報告されている (表 1)。しかし、本剤の投与で一番注意しなくてはならないのが副作用であり、末梢血中の白血球数、血小板数、脾酵素、肝機能の定期的チェックが必要である。

cyclosporine と FK 504 は肝や腎移植に用いられ、その免疫抑制作用はきわめて顕著である。cyclosporine はマクロファージ-ヘルパー T 細胞

表1 免疫抑制薬の適応⁶⁾

薬 物	適応条件	
	潰瘍性大腸炎	Crohn 病
azathioprine 6-mercaptopurine	難治性 ステロイド依存性 維持療法	難治性 瘻孔合併 ステロイド依存性 維持療法
cyclosporine (要モニタリング)	重症ステロイド抵抗性	重症ステロイド抵抗性 重症瘻孔合併
methotrexate (要モニタリング)		難治性 ステロイド依存性 維持療法

間の反応を抑制し、IL-2 や interferon- γ mRNA の発現を抑える。本剤の薬用量には一定の結論はなく、経口で 5 mg/kg/day 以下では有用性は低く、ハイドースの静注で 4 mg/kg/day か、経口で 16 mg/kg/day が有用であるとしている。したがって、適応は重症潰瘍性大腸炎、重症 Crohn 病、瘻孔を有する Crohn 病で効果は 2 週間以内に現れてくる。副作用として一番問題になるのは腎障害、易感染性および悪性腫瘍の合併である。

代謝拮抗薬である methotrexate はリウマチ様関節炎で用いられているが、欧米では潰瘍性大腸炎や Crohn 病の治療に用いられている。投与量としては週 1 回 15 mg 経口で、維持療法としては 7.5~15 mg が用いられている。適応としては、ステロイド抵抗性の中程度の Crohn 病、ステロイド依存性 Crohn 病、Crohn 病緩解維持に用いられ、潰瘍性大腸炎では一定の結論は得られていない。

■免疫グロブリン大量静注療法

免疫グロブリン療法は難治性感染症の化学療法の補助療法のほかに、難治性の自己免疫疾患に用いられている。とくに、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、川崎病に試みられ有効とされている。炎症性腸疾患でも欧米やわが国でも試みられ、よい成績を収めている。著者ら⁷⁾は、液状加熱処理ヒト免疫グロブリン IgG 製薬を 400 mg/kg/day 5 日間連日点滴静注でステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎を治療したところ、69%に 1 週間以内に改善を認めている。この機序は不明であるが、リンパ球や貪食細胞の Fc 受容体をブロックしたり免疫複合体を形成して抗原を

除去するなどの機序が想定されている。

■リンパ球・顆粒球除去療法

炎症性腸疾患では活性化リンパ球、活性化マクロファージ、活性化好中球が炎症に重要なかわりをもつことが明らかにされている。そこで、これらの細胞を身体から除去してしまえば炎症が収まっていくはずである。肝移植では抗リンパ球抗体や抗 CD 4 抗体が用いられ、Crohn 病でも抗 CD 4 抗体が用いられたが、発熱、ショックなどの副作用が強く一般的には用いにくいことがわかった。そこで、末梢血から白血球を除去するのにフィルター法 (LCAP) と遠心分離法が、顆粒球を除去するのにカラム法 (G-カラム) が炎症性腸疾患の治療に試みられている。

Sawada ら⁸⁾は、5 週にわたって週 1 回 LCAP で 8 例の潰瘍性大腸炎と 5 例の Crohn 病を治療したところ、13 例中 11 例 (84%) に中等度以上の改善をみている。その効果の機序として、HLADR⁺、HLADR⁺CD 3⁺、HLADR⁺CD 8⁺の比率が高い症例に有効であったという。これらの治療法は副作用が少ないので、長期使用の場合、月 1 回の白血球除去で緩解が維持できる可能性がある。しかし、これらの治療にも反応しない症例のあることは事実で、その差がどこにあるのかを明らかにする必要がある。

■サイトカイン療法

サイトカイン療法として注目されているのが、TNF- α 抗体の静注療法と IL-10 の注腸または静注療法である。TNF- α はおもにマクロファージで産生され、IL-1 とともに炎症のキーポイントになるサイトカインである。この TNF- α と結合す

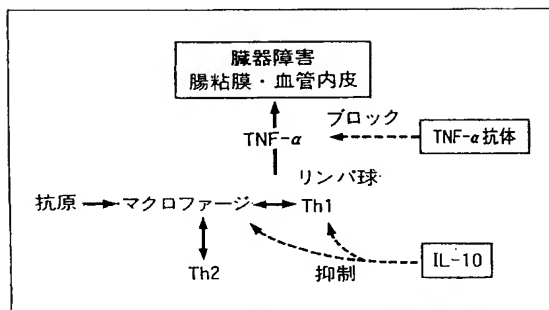


図1 TNF- α 抗体・IL-10 の作用機序

る抗体を投与することは、敗血症や炎症性腸疾患に有用と考えられ、TNF キメラ抗体 (cA 2) や CDP 571 抗体が Crohn 病や潰瘍性大腸炎症例に静注されて、Crohn 病では 10 例中 9 例に有効であったという報告がでたが⁹⁾、潰瘍性大腸炎での効果は Crohn 病ほどではないようである (図 1)。

IL-10 は、潰瘍性大腸炎では注腸で、ステロイド抵抗性 Crohn 病には 1 週間の静注が行われていて、有効であるという報告が出ている。しかし、投与中止後、多くはふたたび悪化しており、いかに長期に投与できるかの経済性の問題がある。

■おわりに

特発性炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎と Crohn 病の免疫学的治療を 5-ASA, ステロイドホルモン, 免疫抑制薬, 免疫グロブリン大量静注療法, リンパ球, 顆粒球などの白血球除去療法,

IL-10 や TNF- α キメラ抗体などのサイトカイン療法などについての現状を解説した。

文献

- 1) Takizawa, H. et al.: Activated immunocompetent cells in rat colitis mucosa induced by dextran sulfate sodium and not complete but partial suppression of colitis by FK 506. *Digestion*. **56**: 259-264, 1995.
- 2) 小林絢三, 大川清孝: 難治性潰瘍性大腸炎の臨床病像とその治療. *医学のあゆみ*. **147**: 439-441, 1988.
- 3) Asakura, H. et al.: Association of the human leukocyte DR 2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology*. **82**: 413-418, 1982.
- 4) Futami, S. et al.: HLA-DRB 1*1502 allele, subtype of DR 15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression. *Dig. Dis. Sci.* **40**: 814-818, 1995.
- 5) Korelitz, B. I. and Wisch, N.: Long term therapy of ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Am. J. Dig. Dis.* **17**: 111-118, 1972.
- 6) Sandborn, W. J.: A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: Azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am. J. Gastroenterol.* **91**: 423-433, 1996.
- 7) 朝倉 均・他: 潰瘍性大腸炎の免疫グロブリン IgG 大量静注療法による内視鏡所見の検討. *消化器科*. **14**: 557-564, 1991.
- 8) Sawada, K. et al.: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* **30**: 322-329, 1995.
- 9) Van Dulleman, H. M. et al.: Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (CA 2). *Gastroenterology*. **109**: 129-135, 1995.

* * *

潰瘍性大腸炎の癌化とサーベイランスの諸問題

鈴木公孝 武藤徹一郎

●潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌の早期診断にサーベイランスは有用である。今後はハイリスク群を選別するために核DNA量などの各種補助診断法の進歩が期待される。

*

キーワード：潰瘍性大腸炎、癌化、サーベイランス、dysplasia、核DNA量

炎症性腸疾患とりわけ潰瘍性大腸炎(UC)に癌化のリスクがあることはよく知られている¹⁾。しかし、発見される大腸癌の術前診断は難しく、予後は不良とされ、癌のハイリスク群とされる10年以上経過した全大腸炎型の症例に対し一律に予防的な全大腸切除術がすすめられる時期もあった。しかし、近年、前癌病変としてのdysplasiaの存在が明らかとなり、癌が発症する以前にdysplasiaをマーカーとして経過を追うことにより癌を早期に診断し治療するサーベイランスの試みが最近20年間欧米の各施設で行われ、良好な成績をあげてきた²⁾。

本稿では1979年以来、東京大学第一外科(当科)で採用しているUCに対する癌のサーベイランスの結果を報告するとともに、サーベイランスをめぐる諸問題についても概説したい。

■癌化のリスク

大腸癌合併のリスクは罹患範囲と罹病期間に関係する。欧米からの報告の集計では全大腸炎型で6.3%、左側大腸炎型で1.0%であり、直腸炎ではリスクはないとされる³⁾。表1に示すようにわが国の報告例においても、全大腸炎型/左側型の比率はこの欧米での比率とほぼ一致している。

Surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis
Kimitaka Suzuki¹ and Tetsuichiro Muto² : 大蔵省東京病院外科¹, 東京大学医学部第一外科学教室²

累積癌化率を欧米の各施設からの報告でみると、発症後10年で0~5%、20年で8~23%、30年で30~40%であり、長期経過例での癌化のリスクは高い。地域ごとの集計に基づいた報告でも、それぞれ0.2~0.7%、5~7%、13~17%とより低値であるものの漸増の傾向を認める⁴⁾。わが国における癌化報告例も平均罹病期間は14年と長期経過例に多い。

■UCに合併する大腸癌の特徴

表1に示すように、通常の大腸癌同様、UCに合併する癌も直腸、S状結腸に多い。しかし、平均年齢は48歳とより若年の傾向があり、低分化腺癌、粘液癌が42%と高率であり、また、多発癌が多いのも特徴である。癌の周囲との境界は不鮮明なこ

サイドメモ

Crohn 病の癌化

Crohn 病に合併した大腸癌については1948年のWarrenらの報告以来、約130例報告されているにすぎない。小腸癌の合併についても1956年のGinzburg以来約100例と少ない。したがって、癌のリスクについての評価はUCほどに定まっていないのが現状である。しかし、合併する癌の特徴はUCと同様で、①若年者に多い、②発症より10年以上経過した症例に多い、③粘液癌や低分化癌が多い、④多発癌の頻度が高い、などがあげられる。術前に診断されることは少なく、腸閉塞などで手術された切除標本の検索ではじめて発見されることも多く、予後は不良とされる。

癌を合併した症例の切除標本にdysplasiaが高率に認められたとし、UC同様、癌の早期発見のためのサーベイランスをすすめる施設もある。しかし、dysplasiaの合併率は低いとする施設もあり、またdysplasiaの広がりもUCほどでないともいわれ、サーベイランスの有用性に関して見解の一致は得られていない。

編集顧問

稲田 豊 太田綜合病院	内藤 周幸 東京通信病院
上代 淑人 東京工業大学	中川 富士雄 元東京大学
粕谷 豊 元星薬科大学	松尾 裕 日本大学
鈴木 継美 国立環境研究所	森 亘 元東京大学
玉熊 正悦 防衛医科大学校	八木 欽治 自治医科大学

編集委員

大城戸宗男 東海大学	堤 寛 東海大学
佐藤 信雄 順天堂大学	平井 久丸 東京大学
島田 和幸 自治医科大学	望月 英隆 防衛医科大学校
武谷 雄二 東京大学	

編集協力者

浅野 喜博 東京大学	田中 平三 東京医科歯科大学
石井 裕正 慶応義塾大学	橋 都 浩平 日赤医療センター
乾 賢一 京都大学	飯田 静夫 東京医科歯科大学
今西 二郎 京都府立医科大学	堀 智勝 鳥取大学
上田 國寛 京都大学	本田 孔士 京都大学
岡田 正 大阪大学	松井 宣夫 名古屋大学
折笠 精一 東北大学	三浦 傳 秋田大学
香川 順 東京女子医科大学	三須 良實 横浜市立大学
柏崎 浩 東京大学	水野 正浩 東京大学
川口 良人 東京慈恵会医科大学	溝口 秀昭 東京女子医科大学
菊地 博達 東邦大学	宮岡 等 昭和大学
菊地 眞 防衛医科大学校	宮坂 信之 東京医科歯科大学
北 徹 京都大学	森口 隆彦 川崎医科大学
北村 諭 自治医科大学	矢田 純一 東京医科歯科大学
黒澤 尚 日本医科大学	湯浅 龍彦 国立精神・
小林 繁 名古屋大学	神経センター
白川 洋一 愛媛大学	(50 音順)
高木 弘 名古屋大学	

「医学のあゆみ」のあと

本誌の創刊は昭和21年(1946年)3月1日であり、東京大学名誉教授緒方富雄の発想による。

創刊のことばに「『医学のあゆみ』は世界の医学のあゆみをあらゆる姿で紹介する雑誌である。また日本の医学のあゆみを、なにかのかたちで促進したいと念ずる雑誌である。医学のあゆみは、すべての科学のあゆみとおなじように、自由でとらわれない。そのようにわれわれの『医学のあゆみ』は自由でとらわれないつもりである」と。

B6判(月刊)で出発した本誌は、昭和26年9月号からA5判に、昭和33年6月から週刊となり、判型もB5判と大きく発展してきた。

常に世界の医学のあゆみ、日本の医学のあゆみを紹介し続けながら、特に昭和35年4月以降は「短報」欄を設け、質の高い研究の速報を行っている。

本誌創刊当時の日本の医学は抗生物質の導入により大きく変革し、はじめて訪れた自由と平和を基盤に活力に充ちていた。1980~1990年にかけて世界の医学はコンピュータを駆使しながら、バイオテクノロジーを牽引車としてめざましい進歩・改革を行ってきた。

真理を追求し、疾病を駆逐し患者の幸せを求める医の原点は常にかかわらぬし、本誌創刊の精神は脈々とうけつがれている。

第1期の編集委員の名をかかげ永く感謝の碑とする。

故・緒方 富雄(編集長)	(すべて敬称略)
石川 浩一 故・小林 隆	柴田 承二
中尾 喜久 故・松岡 脩吉	故・松田幸次郎
三浦 義彰	山村 秀夫 故・吉利 和

この他に、途中でおやめになった方に渋沢喜守雄、故・秋元寿恵夫、故・卜部美代志、故・若林 勲、また第2期編集委員に星 猛、林 四郎、故・木川源則、故・植田 穰がいる。

医学のあゆみ 第178巻・第9号

(毎週土曜日発行) 1996年8月31日発行

定価4,450円(本体4,320円・税130円)・送料156円

1996年前金年間購読料 1年概算57,767円

(本体56,084円・税1,683円)送料弊社負担

(第5土曜特集を含む年間50冊の定価の5%引)

編集発行人 三 浦 裕 士

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113 東京都文京区本駒込1-7-10

電話 { 編集 (03)5395-7622(代)

{ 販売 (03)5395-7623(代)

振替口座 00190-5-13816

関 西 出 張 所

〒530 大阪市北区西天満4-11-23

(滴電ビル)

電話 (06)364-6541

印刷所 三報社印刷株式会社

本誌の予約購読について

1. 定期購読のおすすめ

(1)最寄りの書店に「定期購読」をお申し込み下さい。欠号のおそれがなく、確実にお求めになれます。

(2)下記の前金年間購読をご利用になるとお得です。

2. 前金年間購読のおすすめ

(1)前金年間購読料は、通常の1年間購読料の5%引き、送料は弊社で負担いたします。

(2)お申し込みは、弊社特約店、または弊社通信販売代行店(※東京メール・サービスにて受け付けています。

弊社特約店：第1土曜特集号の巻末広告ページをご覧ください。

※東京メール・サービス：

〒170 東京都豊島区巣鴨1-30-6

Tel(03)5976-0631~3 Fax(03)5976-0630

郵便振替口座・東京8-44012

銀行口座・富士銀行駒込支店当座預金口座7394

(3)1月~12月の1年間がお引き受け期間です。途中月よりのご購読の場合は、上記各店にお問い合わせ下さい。

(4)ご購読の継続にあたっては、あらかじめ切り替え時にご案内いたしますので、お早めにお手続き下さい。

(5)住所変更の場合は、必ず新旧住所をご連絡下さい。

本誌に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は、医歯薬出版株式会社が保有します。

R <日本複写権センター委託出版物・特別扱い>

本誌の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。本誌は、日本複写権センターへの特別委託出版物です。本誌を複写される場合は、すでに日本複写権センターと包括契約をされている方も、そのつど事前に日本複写権センター(電話03-3401-2382)を通して当社の許諾を得てください。

Immunological treatment for nonspecific inflammatory bowel disease

Hitoshi Asakura

Niigata University, School of Medicine, 3rd Dept. of Internal Medicine

Journal of Clinical and Experimental Medicine

(IGAKU NO AYUMI) 178(9) 519-522 (1996)

Abstract

Immunological treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease is explained in view of 5-ASA, steroid hormones, immunosuppressants, immunoglobulin massive intravenous administration therapy, lymphocyte-granulocyte removal therapy and cytokine therapy.

*

Key Words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, Leukocyte removal therapy,
Immunosuppressant, Cytokine therapy

Introduction

The pathological features of nonspecific inflammatory bowel diseases of ulcerative colitis and Crohn's disease have been gradually elucidated by molecular biological methods. Studies on the progress of some diseases that end up the inflammation in a transient symptom while the inflammation persists in the other diseases were carried out and the fundamental important difference of the participation of lymphocytes on the progress of inflammation became clear. In experimental animals, administration of carrageenan or dextran sulfate to rats and mice develops ulcerative colitis-like lesion at a distal site of the large intestine, and macrophage and neutrophil participate in the inflammation in a short period of time and an inflammatory cytokines such as TNF- α participate the inflammation¹⁾, and long term administration of dextran sulfate also shows participation of lymphocyte system. However, discontinuation of administration of dextran sulfate terminates the persistence of the inflammation, thus participation of lymphocytes is less.

Recent development of gene technology is dramatic and a transgenic mouse with enhanced expression of a particular gene, and a knockout mouse without expression of a particular gene were prepared. For example, an IL-2 or IL-10 knockout mouse develops ulcerative colitis-like lesion, enteritis of small and large intestines or Crohn's disease-like lesion and sterilization of the intestinal canal develops no these enteritis. Intravenous hyperalimentation or administration of an antimicrobial metronidazole to patients with ulcerative colitis or Crohn's disease shows some remission suggesting continuous stimulation of the digestive tract with various antigens. Therefore, how to suppress the inflammatory response in the mucous membrane of digestive tract is important.

■ 5-ASA and Salazopyrin®

5-Aminosalicylic acid (5-ASA) is a component of Salazopyrin® developed for anti-inflammatory and antimicrobial actions which is absorbed in the upper small intestine. Thus 5-ASA was developed as an azo binding difficultly soluble drug or an enteric soluble drug. Their action mechanism is an inhibition of leukotriene and prostaglandin production together with as a scavenger of free radicals. A comparable usefulness of 5-ASA with that of Salazopyrin® against ulcerative colitis and Crohn's disease was confirmed and has an advantage of less adverse reaction than that of Salazopyrin®. A comparative study of 5-ASA and beclomethasone in enema therapy against proctitis and proctosigmoiditis showed almost similar results and concomitant administration of both drugs gave excellent results. The present drug is used against ulcerative colitis and Crohn's disease except for severe cases at doses of 1,500 mg/day and 1,500-3,000 mg/day, respectively.

Side memorandum Anti-TNF- α antibody

An anti-TNF chimera type monoclonal antibody and an IgG₄ type anti-TNF- α antibody (CDP571) were developed as anti-TNF- α antibodies and are now under clinical trials in Europe. The anti-TNF chimera type monoclonal antibody is IgG₁ type and is prepared by immunization of mouse with a human TNF- α to give an anti-human TNF- α monoclonal antibody producing hybridoma. The isolation of the antibody gene and binding of a human IgG₁ constant domain gene with the mouse anti-human TNF- α antibody variable domain gene introduced the gene in mouse myeloma cells and the anti-human TNF- α chimera antibody is produced by the cultured cells.

■ Steroidal hormones

The steroidal hormones are used for patients with moderate to severe ulcerative colitis and Crohn's disease without improvement by elemental diet. The steroidal hormones bind with intracellular receptors and exert their actions. The drugs are potent therapeutic agents that stimulate lipocortin and inhibit phospholipase activity with anti-inflammatory action inhibiting the production of arachidonic acid metabolite prostaglandin and leukotriene, and suppressor cell function, cell disturbance mechanism, production of immunoglobulin, production of cytokines such as IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 and TNF- α , inhibition of proteases such as inducible NO synthase and plasminogen activator together with immunosuppressant action. Prednisolone and betamethasone are mainly used in Japan as steroidal hormones but enema therapy with their difficultly absorbable preparations such as beclomethasone and budesonide is used to reduce adverse reactions in Europe.

The most significant drawback of steroidal drugs is appearances of a variety of adverse reactions. Symptoms and pathological conditions of many IBD (inflammatory bowel diseases) can be ameliorated by the administration of steroidal drugs, however several 10s % of ulcerative colitis shows resistance to the steroidal drugs and dependence on the steroidal drugs exhibiting aggravated

symptoms by the decreased doses. Therefore, prediction of these symptoms became important. Kobayashi *et al.*²⁾ analyzed the patients throughout Japan and calculated those have to highly face surgical therapy as:

- 1) patients with expanding lesioned part,
- 2) patients with total colitis type in lesioned part,
- 3) patients with 29 or younger in the age of onset,
- 4) patients with a period of 1.5 years or less from initial attack to the relapse, and
- 5) patients with complications.

While investigation of HLA in lymphocytes of patients with relapse and remission type, and chronic persistent type of ulcerative colitis showed possession of HLA-DR2 at nearly 80%³⁾ and it became evident that many patients who led to steroid resistant ulcerative colitis or surgical treatment had DRB1*1502, a subtype of HLA-DR2⁴⁾. This has been made DR-2 as an indicator of steroid resistant ulcerative colitis not only in Japanese but also in French and Jewish people.

■ Immunosuppressants

Immunosuppressants have been used for those with steroid resistance or break off from steroid difficult. Indication of immunosuppressant according to Korelitz⁵⁾ cites as follows:

- 1) patients with chronic ulcerative colitis,
- 2) patients with one or more aggravation and insufficient response to steroidal drugs,
- 3) patients with disappearance of symptom for the first time by the maintenance therapy with steroidal drugs, but accompanied with adverse reactions by the therapy, and
- 4) patients ineffective to Salazopyrin[®] and contraindication to steroidal drugs.

However, it became clear that ulcerative colitis and Crohn's disease have immune abnormality as an underground factor and a previous efficacy judgment was mainly for the short term administration of immunosuppressant. While a long term administration of the immunosuppressant showed good results and their efficacy has been deserved of reconsideration.

Azathiopurine is a prodrug and metabolized to 6MP, and exerts its action. The usual dosage of these drugs are 1.0-1.5 mg/kg/day for 6MP and 1.0-3.0 mg/kg/day for azathiopurine⁶⁾, however,

some report obtained good results with 30-50 mg/ day for 6MP and 50-75 mg/ day for azathiopurine. The first appearance of their drug effect requires administration at least for 17 weeks or longer. Their indications include active Crohn's disease, Crohn's disease with fistula, steroid dependent Crohn's disease, maintenance therapy of Crohn's disease, steroid dependent ulcerative colitis, maintenance therapy of ulcerative colitis and chronic persistent ulcerative colitis were reported (Table 1). However, the most important point to be careful in the administration of the present drugs is adverse reactions and a routine check of leukocyte count and platelet count in the peripheral blood, pancreatic enzymes and liver functions is necessary.

Table 1 Indications of immunosuppressants⁶⁾

Drug	Indicated disease	
	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Azathiopurine 6-Mercaptopurine	Intractable steroid dependent maintenance therapy	Intractable fistula complicated steroid dependent maintenance therapy
Cyclosporine (requires monitoring)	Severe steroid resistance	Severe steroid resistant with severe fistula complication
Methotrexate (requires monitoring)		Intractable steroid dependent maintenance therapy

Cyclosporin and FK504 are used for renal transplant and their immunosuppressant action is remarkable. Cyclosporin inhibits reactions between macrophage and helper-T cells and suppresses expressions of IL-2, interferon- γ and mRNA. There is no definite general dosage for these drugs

and oral administration at a dose of 5 mg/kg/day or less showed low usefulness and intravenous administration at a high dose of 4 mg/kg/day or oral administration at a dose of 16 mg/kg/day are deemed useful. Indications include severe ulcerative colitis, severe Crohn's disease and Crohn's disease with fistula, and the effect will appear within two weeks. Most serious adverse reaction is a renal disturbance and an increased susceptibility to infection and complication with a malignant tumor.

A metabolism antagonist methotrexate is used against rheumatoid arthritis and used for treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease in Europe. Its oral dosage is 15 mg once weekly and 7.5-15 mg for maintenance therapy. Its indication is moderate steroid resistant Crohn's disease, steroid dependent Crohn's disease, and remission maintenance of Crohn's disease, but no definite conclusion is obtained in ulcerative colitis.

■ Immunoglobulin massive intravenous administration therapy

Immunoglobulin therapy is used to intractable autoimmune disease in addition to chemotherapy of intractable infectious diseases. Particularly, it is tried against nonspecific thrombocytopenic purpura, systemic erythematosus, chronic rheumatoid arthritis, autoimmune hemolytic anemia, severe amyosthenia and Kawasaki disease and is said effective. It is tried against inflammatory bowel disease (IBD) in Europe and Japan, and obtained good results. The authors⁷⁾ treated patients with steroid resistant ulcerative colitis with a liquid heat treated human immune globulin IgG preparation with consecutive drip intravenous infusion at a dose of 400 mg/kg/day for five days and obtained improved rate of 69% within a week. The action mechanism is unclear and a mechanism blocking Fc receptors in lymphocytes and phagocytic cells or formation of immune complex to remove antigen is presumed.

■ Lymphocytes·granulocytes removing therapy

Important participation of activated lymphocytes, activated macrophage and activated neutrophils in inflammatory bowel diseases has been elucidated. Therefore, eradication of these cells out of body should heal inflammation. An anti-lymphocytic antibody and an anti-CD4 antibody have been used in liver transplantation and the anti-CD4 antibody is also used against Crohn's disease.

However, they cause strong adverse reactions such as fever and shock, and are found difficult to use in general populations. Therefore, a filter method (LCAP, leukocyte apheresis) and a centrifugation method to remove leukocytes and a column (G-column) method to remove granulocytes from the peripheral blood have been tried for the treatment of inflammatory bowel disease.

Sawada *et al.*⁸⁾ treated eight patients with ulcerative colitis and five Crohn's disease with once a week LCAP for five weeks and moderate or better improvement was found in 11 out of 13 cases (84%). The action mechanism showed effectiveness in patients with higher rates of HLADR⁺, HLADR⁺CD3 and HLADR⁺CD8⁺. These therapeutic methods show less adverse reactions and may maintain remission by once a month removal of leukocytes for a long term use. However, some patients in fact show no response to these therapies and the reason in the difference shall be elucidated.

■ Cytokine therapy

Intravenous administration of TNF- α antibody, and enema or intravenous administration of IL-10 are focused attention as a cytokine therapy. TNF- α is a cytokine mainly produced in macrophage and is a key point of inflammation as well as IL-1. Administration of an antibody binding with the TNF- α antibody is considered useful for the treatment of sepsis and inflammatory bowel disease. A TNF chimera antibody (cA2) and CDP571 antibody are used by intravenous administration against Crohn's disease and ulcerative colitis, and reported effective in nine out of 10 cases of Crohn's disease⁹⁾, but not so effective against ulcerative colitis in comparison to that of Crohn's disease (Fig. 1)

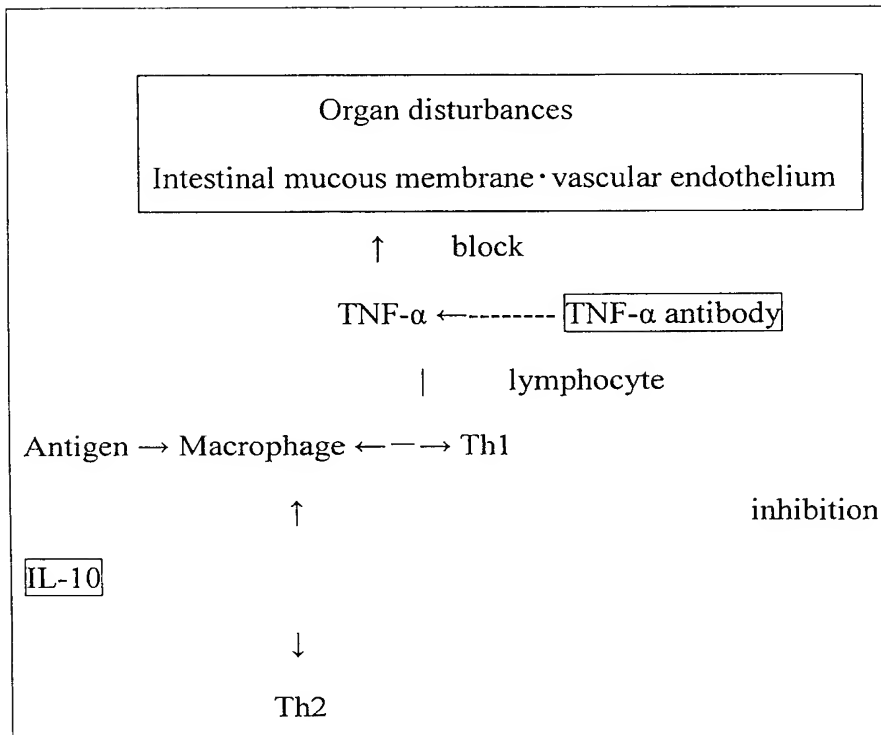


Fig. 1 Action mechanism of TNF- α antibody · IL-10

IL-10 is administered by enema against ulcerative colitis and one week intravenous administration against steroid resistant Crohn's disease, and was reported effective. However, the diseases aggravated after discontinuation of the administrations and how to administer it for a long period is an economic task.

■ Conclusion

Present statuses of immunological treatment of nonspecific inflammatory bowel diseases of ulcerative colitis and Crohn's disease with 5-ASA, steroid hormones, immunosuppressants, massive intravenous administration of immunoglobulin, leukocyte removing therapy of lymphocytes and granulocytes, and cytokine therapy such as IL-10 and the TNF- α chimera antibody are explained.